УДК 615.47:616-07

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ТЕСТА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ С ДВОЙНОЙ НАГРУЗКОЙ ПО ШТАУБУ - ТРАУГОТТУ

С. С. Лапта
Харьковский национальный университет «ХПИ»
61000, Харків, вулиця Кирпичова, кафедра «Промислова і біомедична електроніка»,
тел. (057) 707-60-44, E-mail: stas69@ukr.net

This paper presents the first mathematical modeling of an oral glucose tolerance test with a double load, used for qualitative diagnosis of latent Diabetes mellitus type 2. Based on the clinical and physiological data of the carbohydrate exchange regulation system, its structural-functional minimal model in the form of the first-order differential equation with delayed argument relative to the glycemic level, that adequately reproduces the data of this test, is constructed.

Введение Доклад посвящен математическому моделированию физиологической системы регуляции углеводного обмена, нарушения в работе которой приводят к тяжелому распространенному эндокринному заболеванию - сахарному диабету (СД). Несмотря на обширные физиологические и клинические исследования по СД и достаточно успешную практику его инсулинотерапии в течение последних почти ста лет, все еще актуальной остается проблема предотвращения смертельно опасных его типичных поздних осложнений, которые развиваются при недиагностированном латентном СД 2-го типа (СД2) [1]. До последнего времени наиболее достоверной его диагностикой является качественная экспертная диагностика, опирающаяся на гликемические данные проведенного у пациента перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ), которые сами по себе не являются

диагностическими параметрами состояния системы регуляции углеводного обмена у пациента.

Для повышения эффективности качественной диагностики латентного СД2 ПТТГ был модифицирован по Штаубу - Трауготту введением повторной глюкозной нагрузки на 90 минуте теста (ПТТГ2) [2]. У здорового пациента при этом новое повышение уровня гликемии значительно меньше первого или вовсе отсутствует. У больных с латентным СД2 после повторной глюкозной нагрузки наблюдается столь же выраженное возрастание уровня гликемии, как и первое, или еще большее.

Суть доклада Для превращения качественной диагностики латентного СД2 в объективную количественную еще более полувека назад инженерами была высказана идея программно-модельного извлечения диагностической информации о состоянии системы регуляции углеводного обмена у пациента из гликемических данных ПТТГ [3]. Для этого необходима соответствующая математическая модель, адекватно воспроизводящая все известные физиологические и клинические данные об этой системе при любом ее выведении из базального состояния. Актуальность построения такой модели сохранилась до сих пор в связи с несовершенством уже предложенных решений.

Действительно, до последнего времени не было математической модели системы регуляции углеводного обмена, универсально воспроизводящей все известные физиологические и клинические данные о ней. Ни одна из ранее предложенных моделей этой системы, включая представленную в наших ранних работах [4], не воспроизводит даже качественно данные ПТТГ2.

Поэтому целью исследования, представленного в настоящем докладе, было построение новой модели системы регуляции углеводного обмена, адекватно описывающей все известные ее клинические данные не только ПТТГ, но и ПТТГ2. Для достижения этой цели были решены задачи уточнения закономерности инсулиновой регуляции уровня гликемии и характера глюкозной стимуляции секреции инсулина поджелудочной железой на основе клинических и физиологических данных. Оказалось, что интенсивность инсулинзависимой утилизации глюкозы $g'(t)_{ин\ зав}$ пропорциональна скорости поступления инсулина в кровь i'(t):

$$g'(t)_{ин\ зав} = -\lambda\, i'(t), \tag{1}$$

а интенсивность секреции инсулина $i'(t)_{секр}$ имеет три составляющие глюкозной стимуляции: по скорости перорального поступления в кровь экзогенной глюкозы $f(t)$, по количеству непрерывно поступившей глюкозы в кровь Q(t) с обнулением накопленного ее количества при обращении в нуль функции f(t) и началом нового накопления, по отклонению $y(t) = g(t) - g_b$ уровня гликемии g(t) от его базального значения g_b в момент времени на τ минут раньше:

$$i'(t)_{секр} = \eta f(t) + \mu Q(t) + \chi\, y(t-\tau). \tag{3}$$

Проведено обоснованное, последовательное структурно-функциональное построение минимальной математической модели системы регуляции углеводного обмена. Ниже приведен ее упрощенный вид в форме дифференциального уравнения 1 -го порядка с запаздывающим аргументом относительно уровня гликемии. В нем все остальные факторы регуляции, включая главный из них - инсулин согласно соотношениям (1) и (2), присутствуют в неявном виде через гликемию, на которую они действуют.

$$\begin{aligned} &\frac{dy}{dt} = (1-\alpha) f(t) - \beta\, y(t-1) - \gamma\, y(t-\tau) - \zeta\, Q(t), \qquad t \ge 0, \\ &y(t) = \phi(t), \qquad -\tau \le t \le 0, \end{aligned} \tag{4}$$

Здесь:

t - текущее время в минутах (характерная единица времени для рассматриваемых процессов);

τ - запаздывание в секреции инсулина, дополнительное запаздывание в уравнении на одну минуту обусловлено временем оборота крови по замкнутому кровеносному руслу [5].

Параметрам этой модели придан определенный физиологический смысл.

Для численного анализа модели (4) был разработан эффективный оригинальный метод,

нахождения решения дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом, основанный на отмеченном запаздывании в 1 минуту, сводящий задачу к рекуррентной формуле. Эта модель впервые универсально описывает динамику гликемии при произвольной экзогенной глюкозной нагрузке, в частности при ПТТГ2 (рис.1).

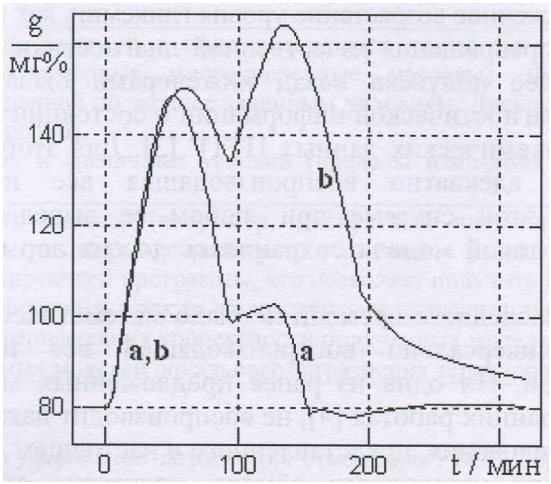

Рисунок 1 - Гликемические кривые ПТТГ2: a - НОРМА, b - латентный СД2.

Выводы Проведенное исследование позволило превратить качественный метод диагностики латентного СД2 на основе ПТТГ2 в количественный метод по значениям модельных параметров, имеющих физиологический смысл.

Перечень ссылок.

1. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена : пер. с англ. / Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски; ред. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. - М. : Рид Элсивер, 2010. — 437 с.

2. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. проф. В.С. Камышникова. - 8-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2016.-736 с.

3. Bolie V.W. Coeficients of normal blood glucose regulation// J. Appl. Physiol. -1961. - Vol.16. - P. 783-788.

4. Лапта С.И. Функционально-структурное математическое моделирование сложных гомеостатических систем : монография / С.И. Лапта, С.С. Лапта, О.И. Соловьева. - Харьков : Изд. ХНЭУ, 2009. - 332 с.

5. Судаков К.В., Вагин Ю.Е., Джебраилова Т.Д., Андрианов В.В. Нормальная физиология. Учебник. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 880 с.